

# ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВ

И. В. Ковалевская, О. А. Рубан, О. В. Кутовая

## ИССЛЕДОВАНИЕ СВОЙСТВ ТВЕРДЫХ ДИСПЕРСИЙ ТИОКТОВОЙ КИСЛОТЫ, ПОЛУЧЕННЫХ ЖИДКОФАЗНЫМ МЕТОДОМ

Национальный фармацевтический университет, Украина, г. Харьков

*Разработка состава и технологии эффективных препаратов с улучшенными характеристиками биодоступности является актуальной задачей фармацевтической промышленности. Целью работы стало исследование свойств твердых дисперсий тиоктовой кислоты с водорастворимыми высокомолекулярными веществами, полученных жидкофазным методом.*

*В ходе работы были изучены форма и размер частиц образцов твердых дисперсий с полиэтиленгликолем 6000, поливинилпирролидоном, шеллаком, карбополом марок 934, 980, Ultrez 21, их степень гигроскопичности, показатели растворения тиоктовой кислоты в зависимости от влияния высокомолекулярного носителя, технологические свойства. На основании проведенных исследований было установлено, что наиболее перспективным носителем для твердых дисперсий тиоктовой кислоты является ПЭГ-6000, который обеспечивает улучшение растворения исходной субстанции в 5 раз, имеет более высокие показатели сжимаемости, сыпучести, прочности.*

**Ключевые слова:** тиоктовая кислота, свойства, растворение, твердые дисперсии, высокомолекулярные вещества.

### ВВЕДЕНИЕ

Окислительный стресс является основной причиной возникновения и развития хронических диабетических осложнений [1]. Предотвращение его развития может способствовать эффективной терапии сахарного диабета и сопутствующих ему патологий. Тиоктовая кислота (ТК) является эффективным антиоксидантом, пероральные препараты которой часто не имеют должного терапевтического эффекта из-за неудовлетворительной растворимости активного фармацевтического ингредиента [2]. Самый распространённый путь повышения растворимости – микронизация. Однако измельчение может приводить к агрегации частиц и, как следствие, к ухудшению смачиваемости. Перспективным направлением является создание твердых дисперсий тиоктовой кислоты с водорастворимыми носителями. Лекарственное средство молекулярно диспергируется в матрице носителя, образуя дисперсную систему, которая за счет изменения физико-химических свойств способствует увеличению скорости растворения и, как следствие, биодоступности препарата [3].

Целью данной работы стало исследо-

вание свойств твердых дисперсий тиоктовой кислоты, полученных жидкофазным методом.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования были: тиоктовая кислота, твердые дисперсии тиоктовой кислоты с полиэтиленгликолем-6000 (ПЭГ-6000), поливинилпирролидоном (ПВП), шеллаком, карбополом 934, 980, (С934, С980), Ultrez 21. Образцы были получены жидкофазным методом. С учетом растворимости ТК в качестве растворителя использовали этанол. Соотношение ТК и носителя 1:1. Рассчитанные количества ТК и полимеров растворяли, затем растворитель упаривали на водяной бане при температуре  $40 \pm 1^\circ\text{C}$ .

Фармако-технологические показатели изучали согласно общепринятым методикам [4]. Сыпучесть определяли по методике ГФУ II изд., используя воронку диаметром отверстия 1,5 см. Индекс Карра и коэффициент Хауснера рассчитывали по формулам 1 и 2 соответственно:

$$\text{Carr index} = \frac{\rho_{\max} - \rho_0}{\rho_{\max}} \times 100, \quad (1)$$

$$HR = \frac{\rho_{\max}}{\rho_0}, \quad (2)$$

где  $\rho_{\max}$  – плотность после усадки, г/мл;

$\rho_0$  – плотность до усадки, г/мл.

Упругое восстановление (ER), которое описывает процент осевого расширения компактного тела, определяли в соответствии со следующим уравнением (3):

$$ER = \frac{h-h_0}{h} \times 100, \quad (3)$$

где  $h$  – высота таблетки после 24 часов;

$h_0$  – высота таблетки при максимальном давлении, мм.

Для характеристики формы частиц, учитывающей степень неправильности формы, использовали объёмный коэффициент формы частиц (формула 4):

$$a_v = \frac{0,455c}{\sqrt{a'}}, \quad (4)$$

где  $c$  – отношение толщины частицы к ее проектированному диаметру;

$a'$  – отношение длины частицы к ее проектированному диаметру [5, 6].

Микроскопический анализ выполняли с помощью лабораторного микроскопа «Konus-Akademy» производства Италии с окуляром-камерой ScopeTek DCM510 (Китай). Для визуализации изображений использовали программное обеспечение

ScopePhoto™, которое позволяет измерять линейные размеры в режиме реального времени и статического изображения.

Степень растворения определяли спектрофотометрическим методом [7]. Навеску ТК растворяли в 96% этиловом спирте (первое разведение), необходимую аликвоту разводили водой. Адсорбционные спектры полученных растворов снимали на спектрофотометре Evolution 60-S в кюветах с толщиной слоя 10 мм. Полученные экспериментальные данные свидетельствуют, что светопоглощение растворов тиктовой кислоты в 0,1 М растворе кислоты хлористоводородной носит линейный характер и подчиняется закону Бугера-Ламберта-Бера во всем диапазоне исследованных концентраций от 1,25 до 12,50 · 10<sup>-2</sup>%.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ органолептических свойств образцов показал, что их внешний вид отличается в зависимости от типа носителя (таблица 1).

Образцы №№ 3, 4, 6 при высушивании были склонны к образованию агломератов больших размеров.

По результатам микроскопических исследований (рисунки 1–7) установлено, что каждый образец отличается кристаллографическими характеристиками в зависимости от используемого носителя. Твердая дисперсия ТК с ПЭГ-6000 является полидисперсной смесью с частицами неопределенной формы, линейные размеры которых находятся в пределах от 0,25 мкм до 1,1 мкм,  $a_v = 0,303$ . Частицы подвержены образованию агломератов с обломками на гладкой поверхности.

Таблица 1. – Органолептическая характеристика исследуемых образцов

№ п/п образца	Носитель твердой дисперсии	Внешний вид
№ 1	ПЭГ-6000	кристаллическая порошкообразная смесь с однородными по размеру частицами, бледно-желтого цвета
№ 2	ПВП	порошкообразного вида, неоднородная, полидисперсная смесь с включениями, цвет от белого до бледно-оранжевого
№ 3	Шеллак	грязно-желтого цвета смесь с разными по размеру частицами, с видимыми включениями шеллака.
№ 4	С 934	бледно-желтая по цвету кристаллическая смесь, порошкообразного вида, частицы однородные по размеру
№ 5	Ultrez 21	бледно-желтая по цвету кристаллическая смесь, порошкообразного вида, частицы однородные по размеру
№ 6	С 980	бледно-желтого цвета смесь, частицы неоднородны по размеру

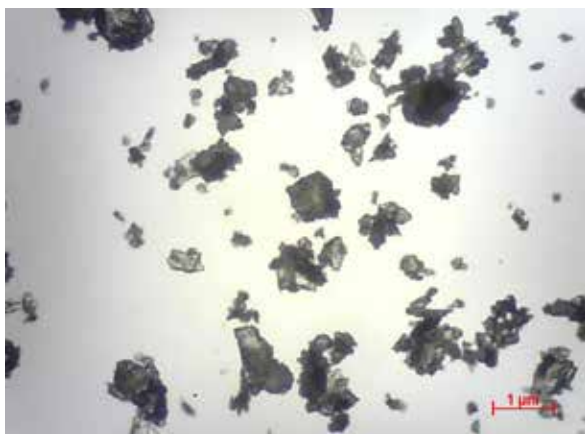


Рисунок 1. – Фотография частиц твердой дисперсии тиоктовой кислоты с ПЭГ-6000



Рисунок 2. – Фотография частиц твердой дисперсии тиоктовой кислоты с ПВП

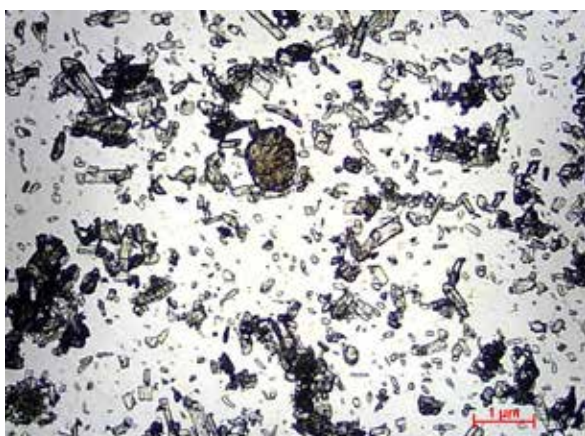


Рисунок 3. – Фотография частиц твердой дисперсии тиоктовой кислоты с шеллаком

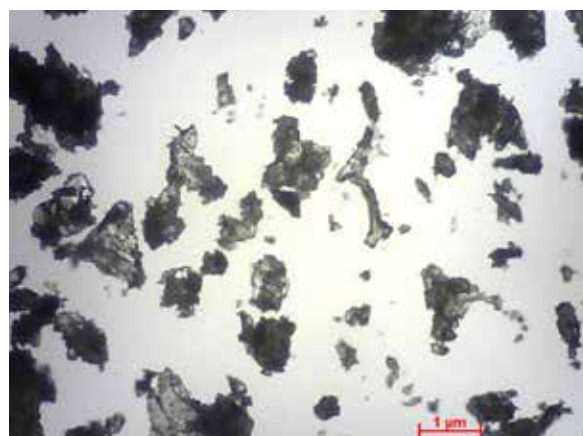


Рисунок 4. – Фотография частиц твердой дисперсии тиоктовой кислоты с карбополом 934

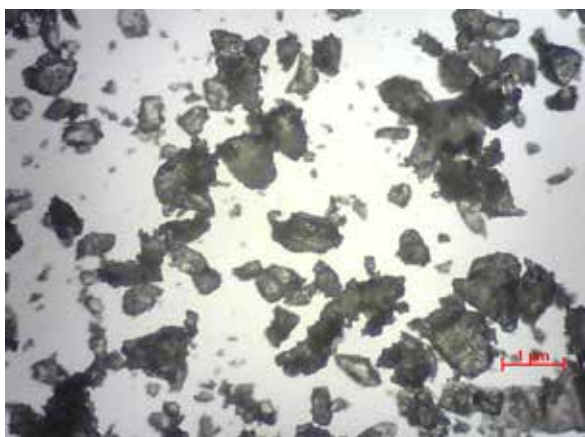


Рисунок 5. – Фотография частиц твердой дисперсии тиоктовой кислоты с Ultrez-21

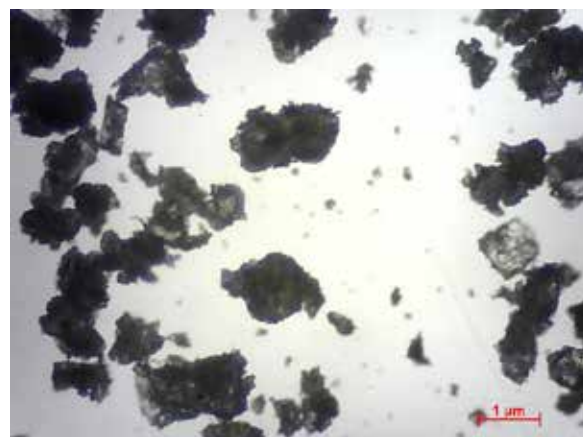


Рисунок 6. – Фотография частиц твердой дисперсии тиоктовой кислоты с карбополом 980



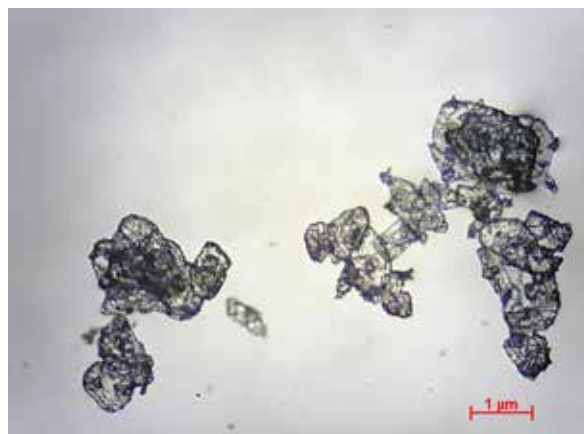


Рисунок 7. – Фотография частиц  
тиоктовой кислоты

При микроскопическом анализе твердой дисперсии ТК на основе ПВП было установлено, что смесь содержит прозрачные частицы с шероховатой поверхностью с линейными размерами от 0,1 мкм до 0,7 мкм,  $a_v = 0,219$ .

Полученная твердая дисперсия ТК с шеллаком (рисунок 3) образует пленку шеллака с включенными кристаллами тиюктовой кислоты, размеры которых варьируют от 0,1 до 1 мкм,  $a_v = 0,254$ .

Образец на основе карбопола 934 состоит из прозрачных многогранников с шероховатой поверхностью. Смесь полидисперсна, подвержена агломерации, в своем составе содержит частицы от 0,05 мкм до 5 мкм (агломераты),  $a_v = 0,297$ .

Твердая дисперсия ТК на основе Ultrez-21 имеет полидисперсный состав частиц неопределенной формы, размер которых колеблется от 0,07 до 2,3 мкм. За счет шероховатой поверхности и неровных контуров образуются конгломераты до 10 мкм,  $a_v = 0,293$ .

В отличие от предыдущих образцов на основе различных марок карбопола твердая дисперсия ТК с карбополом 980 име-

ет вид квадратных пластин с показателем объемного коэффициента  $a_v = 0,365$ , размер частиц варьирует от 0,8 до 2,5 мкм.

Полученные результаты свидетельствуют, что все образцы твердых дисперсий ТК отличаются по форме и размерам от исходной субстанции (рисунок 7).

Таким образом, результаты кристаллографического анализа образцов твердых дисперсий позволяют сделать вывод об изменении физико-химических свойств ТК под влиянием высокомолекулярных веществ. Рассчитанный объемный коэффициент для образцов твердых дисперсий позволяет прогнозировать степень сжатия массы. Как правило, чем правильнее форма частиц, тем выше прессуемость [8]. Образцы №№ 1, 4, 5, 6 по рассчитанному объемному коэффициенту приближаются к кубу или шару ( $a_v = 0,303 - 0,455$ ), что позволяет прогнозировать их высокую степень сжатия.

Следующим этапом было исследование технологических показателей полученных образцов (таблица 2).

Результаты, приведенные в таблице 2, свидетельствуют о значительной силе ко-

Таблица 2. – Фармакотехнологические показатели исследуемых образцов

Показатель	Образец					
	1	2	3	4	5	6
Carr Index	20,0±0,22	19,52±0,19	25,0±0,57	22,81±0,54	13,62±0,32	18,79±0,45
HR	1,25±0,01	1,24±0,01	1,33±0,03	1,30±0,02	1,16±0,01	1,23±0,02
Сыпучесть, г/с	6,16±0,14	2,11±0,05	3,74±0,04	1,25±0,01	1,53±0,02	2,01±0,03
Угол естественного откоса, град.	27,0±0,35	40±0,86	57,6±1,5	58,9±1,41	35±0,84	40±0,96
ER, %	2,43±0,06	4,42±0,13	2,15±0,06	4,81±0,1	4,25±0,05	4,89±0,1
Влажность, %	1,25±0,01	3,6±0,06	3,0±0,05	2,23±0,05	2,73±0,04	2,86±0,04

Примечание: n=5, P≤95.

гезии полученных образцов твердых дисперсий ТК, что объясняет неудовлетворительную сыпучесть. Образцы №№ 1, 2, 4, 5, 6 показали более высокую компактность, чем образец на основе шеллака. Полученные результаты подтверждают данные кристаллографического анализа формы и размера частиц. Более крупные частицы под воздействием давления разбиваются на мелкие, которые заполняют свободное межчастичное пространство, образуя прочную систему. Наиболее низкие показатели упругого восстановления образцов твердых дисперсий ТК на основе шеллака и ПЭГ-6000 свидетельствуют о более сильной межкристаллической связи, которая образовалась под воздействием давления. Полученные результаты можно объяснить более высокой скоростью фрагментации частиц данных образцов.

Исследование степени гигроскопичности позволяет косвенно определить изменение растворимости полученных образцов твердых дисперсий ТК.

Результаты, представленные на рисунке 8, свидетельствуют об увеличении степени гигроскопичности полученных образцов твердых дисперсий ТК в сравнении с исходной субстанцией. За исключением образца на основе шеллака (№3), степень поглощения влаги увеличилась в 4,5 (№2) – 6,1 (№1) раза. Таким образом, образование твердых дисперсий понижает точку гигроскопичности для ТК, что свидетельствует об увеличении способности к образованию водных растворов. Полученные результаты исследования коррелируют с данными спектрофотометрического анализа растворов образцов (рисунок 9).

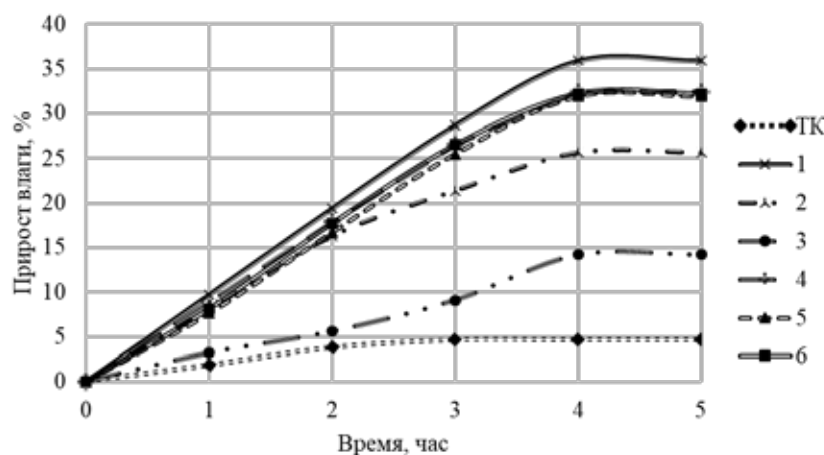


Рисунок 8. – Кинетика влагопоглощения исследуемых образцов твердых дисперсий ТК при 100% относительной влажности воздуха

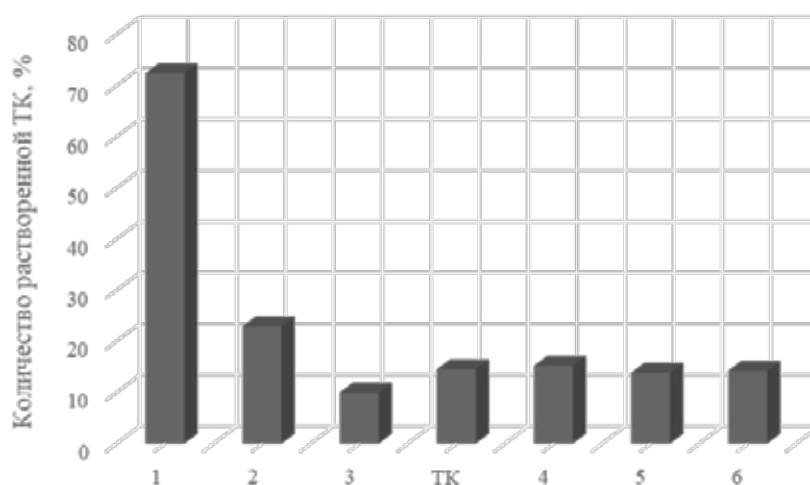


Рисунок 9. – Показатели растворения образцов

Количество перешедшей в раствор ТК из образцов №№ 1,2,4 превышает показатели исходной субстанции: ПЭГ-6000 – в 5 раз, ПВП – в 1,58 раза, карбопол 934 – в 1,04 раза. Образцы на основе шеллака, Ultrez 21 показали низкие значения растворимости ТК. Образец №6 имеет показатели растворения, одинаковые с образцом ТК. Разница в значениях показателей растворения может определяться как характером химических связей, так и характером электростатического притяжения, обусловленного полярностью и возникновением водородных мостиков в исследуемых образцах.

Таким образом, на основании проведенных исследований установлено, что наиболее перспективным носителем для твердых дисперсий ТК является ПЭГ-6000, который обеспечивает повышение растворения исходной субстанции в 5 раз, имеет более высокие показатели сжимаемости, сыпучести, межкристаллической связи.

### ВЫВОДЫ

1. Исследованы физико-химические и технологические свойства твердых дисперсий тиоктовой кислоты с ПЭГ-6000, ПВП, шеллаком, карбополом марок 934, 980, Ultrez 21. Доказано, что добавление высокомолекулярных носителей приводит к изменению физико-химических свойств исходной субстанции.

2. Установлено, что высокие показатели компактности имеют образцы с более крупным размером и правильной формой частиц (№№1, 2, 5, 6). Данные образцы способны к более интенсивному фрагментированию а, следовательно, к более прочному межчастичному взаимодействию. Однако только образец твердой дисперсии тиоктовой кислоты на основе ПЭГ-6000 имеет более низкий показатель упругого восстановления (2,43), что говорит об удовлетворительной его механической прочности.

3. Использование в качестве носителя твердой дисперсии ПЭГ-6000 позволило снизить точку гигроскопичности тиоктовой кислоты в 7,64 раза и увеличить ее показатели растворения в 5 раз.

### SUMMARY

I. V. Kovalevskaya, O. A. Ruban,  
O. V. Kutovaya

#### RESEARCH OF PROPERTIES OF THIOCTIC ACID SOLID DISPERSIONS OBTAINED BY LIQUID PHASE METHOD

The development of the composition and technology of effective drugs with improved characteristics of bioavailability is an urgent task of the pharmaceutical industry. The aim of the work has been to study the properties of solid dispersions of thioctic acid with water-soluble high molecular substances obtained by the liquid-phase method.

In the progress of work the shape and particle size of samples of solid dispersions with polyethylene glycol 6000, polyvinylpyrrolidone, shellac, carbopol 934, 980, Ultrez 21, the degree of their hygroscopicity, thioctic acid dissolution indicators depending on the effect of high molecular weight carrier and technological properties have been studied. Based on the studies conducted it has been found that the most promising carrier for solid dispersions of thioctic acid is PEG-6000 which provides increase in dissolution of the original substance by 5 times and has higher compressibility, flowability and intercrystalline bonding indicators.

Keywords: thioctic acid, properties, dissolution, solid dispersions, high molecular substances.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Мокрый, В. Я. Порушення системи перекисного окислення ліпідів при цукровому діабеті 2-го типу (огляд літератури) / В. Я. Мокрий, С. В. Зябліцев, Р. М. Борис / Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2015. – № 7 (11). – С. 41–44.

2. Нестерова, М. В. Ефективність препаратів тиоктової кислоти в ліченні діабетическої поліневропатії / М. В. Нестерова, В. В. Галкін // Медический совет. – 2015. – № 5. – С. 94–99.

3. Сеткина, С. Б. Биофармацевтические аспекты технологии лекарственных средств и пути модификации биодоступности / С. Б. Сеткина, О. М. Хишова // Вестник ВГМУ. – 2014. – Том 13, № 14. – С. 162–172.

4. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 2. – 1125 с.

5. A compressibility and compactibility study of real tableting mixtures: The effect of granule particle size / M. Šantl [et al.] // Acta Pharm. – 2012. – V. 62. – P. 325–340.

6. Гаврилова, Н. Н. Микроскопические методы определения размеров частиц дисперсных материалов: учеб. пособие / Н. Н. Гаврилова, В. В. Назаров, О. В. Яровая. – М.: РХТУ им. Д. И. Менделеева, 2012. – 52 с.

7. Hafes, N. Development of determination method for concentration of a-lipoic acid solutions in research of bioavailability process for solids dispersion / N. Hafes, V. O. Hrudko,

I. V. Kovalevskaya // Topical issues of new drugs development : abstracts of XXIII international scientific and practical conference of young scientists and student, April 21, 2016. – Kh., 2016. – Vol. 1. – P. 178.

8. A Quantitative Correlation of the Effect of Density Distributions in Roller-Compacted Ribbons on the Mechanical Properties of Tablets Using Ultrasonics and X-ray Tomography / I. Akseli [et al.] // AAPS PharmSciTech. 2011. – Vol. 12 (3). – P. 834–853.

*Адрес для корреспонденции:*

61168 Украина,  
г. Харьков, ул. Валентиновская 4,  
Национальный фармацевтический университет,  
кафедра заводской технологии лекарств,  
e-mail: inga.kovalevskaya@gmail.com,  
Ковалевская И. В.

Поступила 22.01.2018 г.

**Е. И. Рябинина, Н. А. Андреева, Е. Е. Зотова, Т. Н. Никитина, А. П. Терских**

## **ВЛИЯНИЕ ЛАКТОЗЫ НА СВОЙСТВА ТАБЛЕТИРОВАННОЙ ФОРМЫ НА ОСНОВЕ ЯБЛОЧНЫХ ВЫЖИМОК**

**Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко**

*Исследование посвящено разработке состава таблетированной лекарственной формы на основе яблочных выжимок и исследованию ее фармацевтико-технологических характеристик и сорбционных свойств.*

*Показано, что для создания таблетированной лекарственной формы с отвечающими нормативной документации технологическими характеристиками необходимо вводить вспомогательное вещество, в качестве которого использовали лактозу – Lactopress® SprayDried.*

*Исследование сорбционных свойств полученных таблеток по отношению к катионам никеля и цинка показало несущественное изменение их сорбционных свойств по сравнению с порошком из яблочных выжимок, что позволяет рассматривать разработанную лекарственную форму в качестве перспективного, удобного, натурального и недорогого энтеросорбента.*

**Ключевые слова:** яблочные выжимки, сорбент, лактоза, таблетка, лекарственная форма.

### **ВВЕДЕНИЕ**

Поиск новых высокоэффективных и доступных энтеросорбентов растительного происхождения является одной из актуальных задач современной фармацевтической науки, для решения которой привлекаются сырьевые источники на основе разных видов биомассы [1–5]. В работах

[3, 4] установлено, что порошкообразные яблочные выжимки (или яблочный жом) обладают более выраженной сорбционной активностью к катионам свинца, никеля, меди и цинка по сравнению с используемыми в медицинской практике энтеросорбентами – активированным углем и полифепаном. Однако, помимо эффективности лекарственного средства, большое